

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 662 165

(21) N° d'enregistrement national : 90 06251

(51) Int Cl⁵ : C 07 H 19/06, 19/16; A 61 K 31/70// (A 61 K 31/70,
31:505)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 18.05.90.

(71) Demandeur(s) : UNIVERSITE PIERRE ET MARIE
CURIE (PARIS VI) — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.11.91 Bulletin 91/47.

(72) Inventeur(s) : Czernecki Stanislas, Ezzitouni Abdallah
et Krausz Pierre.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

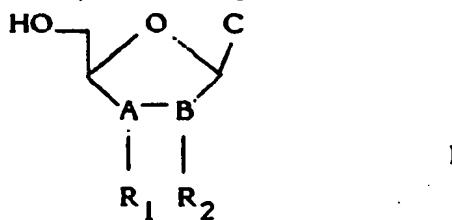
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf
Warcoin Ahner.

(54) Dérivés nucléosidiques branchés, leur procédé de préparation et leur utilisation à titre de médicament

(57) La présente invention se rapporte à un composé chimique et ses stéréoisomères, caractérisés en ce qu'ils sont
représentés par la formule générale I.



dans laquelle

- C représente une base purique ou pyrimidique éventuellement modifiée,

- la liaison A-B représente une liaison éthylénique, R₂ un atome d'hydrogène, et R₁ un radical CH₂-Nu, ou

- la liaison A-B représente une liaison hydrocarbonée saturée, R₂ un radical nucléophile Nu, et R₁ le radical méthylidène, avec Nu étant choisi de préférence parmi N₃, NH-CHO, CN, SCN et des halogènes.

La présente invention concerne également un procédé de préparation desdits composés, leurs intermédiaires de synthèse, et l'utilisation de ces composés à titre de médicament.

FR 2 662 165 - A1



La présente invention se rapporte à de nouveaux composés chimiques appartenant à la famille des didésoxynucléosides.

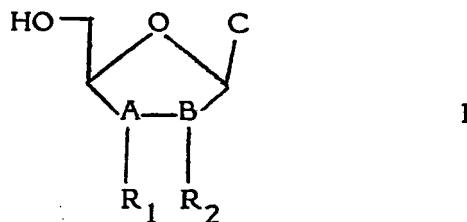
Actuellement, il est tout particulièrement utilisé dans la lutte contre le SIDA, l'azido-3'-désoxy-3-thymidine (azido thymide, AZT, zidovudine).

5 Cependant, la survenue chez le patient d'effets secondaires, en particulier une anémie et/ou une neutropénie, font que ce traitement avec l'AZT ne pourra être réellement bénéfique qu'en association avec des agents anti-viraux et/ou des stimulants du système immunitaire.

10 Par conséquent, aujourd'hui, il est impératif de développer d'autres composés, susceptibles d'être associés à l'AZT, ou encore de lui être substitués, car dotés d'une meilleure innocuité.

L'objet de la présente invention est précisément de proposer de nouveaux composés chimiques apparentés à l'AZT.

15 Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à un composé chimique et à ses stéréoisomères, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale I :



dans laquelle :

- C représente une base purique ou pyrimidique éventuellement modifiée,
- la liaison A-B représente une liaison éthylénique, R₂ un atome d'hydrogène, et R₁ un radical CH₂-Nu,
- ou
- la liaison A-B représente une liaison hydrocarbonée saturée, R₂ un radical nucléophile Nu, et R₁ le radical méthylidène,

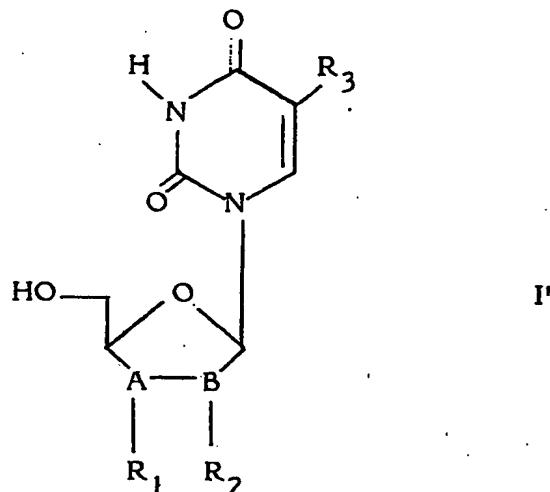
30 avec Nu étant choisi de préférence parmi N₃, NH-CHO, CN, SCN et les halogènes.

Parmi ces composés de formule I, on peut ainsi citer plus particulièrement ceux répondant à la formule générale I'.

5

11

10



dans laquelle :

15 - la liaison A-B et R_1 et R_2 ont les définitions pré-citées et
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy inférieur ou hydroxyalcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, par exemple des radicaux méthyle ou éthyle.

20 Parmi ces composés on citera plus particulièrement ceux pour lesquels la base est en fait la thymine ($R_3 = CH_3$) ou l'uracile ($R_3 = H$) et notamment les dérivés suivants :

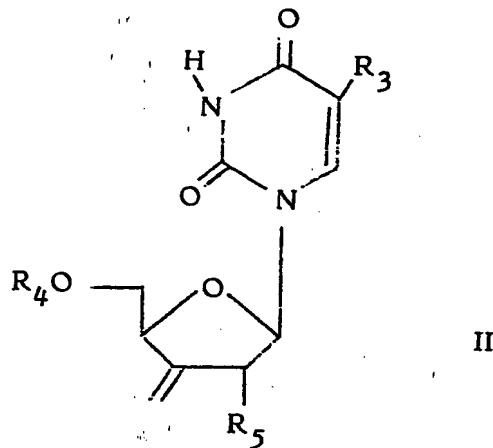
- 2'-Azido-2',3'-didéoxy-3'-méthylidène- β -D-5-méthyluridine,
- 2'-Azido-2',3'-didéoxy-3'-méthylidène- β -D-uridine,
- 2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl- β -D-uridine et
- 3'-déoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl- β -D-thymidine.

25 La présente invention se rapporte également à un procédé de préparation des composés de formule I'.

Selon ce procédé de préparation, on utilise ainsi à titre d'intermédiaire clé le composé de formule II,

5

10



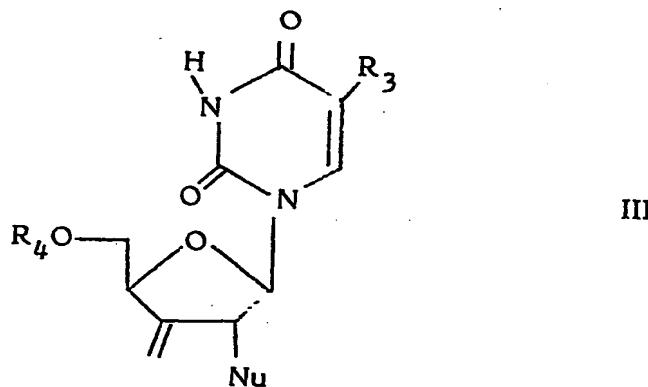
dans laquelle :

- R_3 a la définition précitée,
- R_4 représente un radical aryle, et de préférence un groupement phényle ou naphtyle, mono- ou poly-substitué par un groupement alkoxy en C_{1-4} , alkylecarboxyle en C_{1-4} et/ou un halogène et,
- R_5 représente un ester en C_{1-7} et de préférence un groupement acétate ou benzoate.

20 Selon un mode particulier de l'invention on fait réagir directement un radical nucléophile en présence d'un catalyseur métallique sur cet intermédiaire II pour conduire à un composé de formule III,

25

30



Quant au catalyseur métallique, il s'agit de préférence d'un sel de palladium ou encore d'un complexe du palladium métal.

5 Ce composé de formule III conduit ensuite directement par déprotection de sa position 5' au composé de formule I' attendu, c'est-à-dire au composé dans lequel la liaison A-B représente une liaison hydrocarbonée saturée, R₁ le radical méthylidène et R₂ un radical nucléophile Nu.

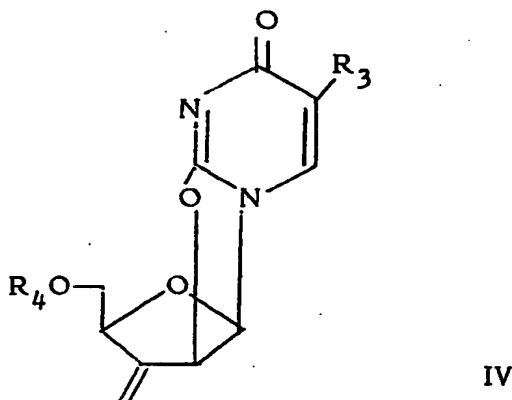
10 La substitution nucléophile est de préférence réalisée en présence d'un excès de nucléophile. A titre de solvant on utilise plus particulièrement le T.H.F..

Selon un second mode de réalisation particulier de l'invention, l'intermédiaire de formule II est transformé en intermédiaire de formule IV.

15

20

25



A cet effet, on utilise ainsi un procédé de synthèse mis au point au laboratoire, et objet de la demande de brevet FR 88 00553. Ce procédé ne sera que brièvement rappelé ci-après.

30 Dans ce cas, le composé de formule II, dans laquelle la fonction hydroxyle a été au préalable régénérée en position 2', est mis à réagir avec un dérivé de phosphine ou de phosphite, et un diester de l'acide azo-dicarboxylique dans un solvant compatible avec les conditions de la réaction pour former le composé de formule IV.

Parmi les réactifs utilisés, bien qu'il soit possible d'utiliser différents types de phosphine ou de phosphite, la phosphine préférée est la triphénylphosphine, car il s'agit d'un produit qui est facilement accessible industriellement.

En ce qui concerne les esters d'acide azodicarboxylique, il peut s'agir des esters d'alkyle ou d'aryle, et en particulier des esters d'alkyle inférieurs. Toutefois, le produit le plus facilement accessible est l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD).

5 Le solvant de la réaction qui doit être un solvant compatible avec les conditions réactionnelles est un solvant aprotique, polaire et anhydre. La présence d'eau peut en effet nuire gravement au rendement du procédé.

10 Parmi ces solvants, il faut citer le DMF, l'HMPT, le DMSO et le THF. Pour des raisons de coût, le DMF est le solvant préféré compte-tenu du fait qu'il permet en outre la mise en oeuvre de la seconde étape du procédé sans avoir à séparer le produit formé dans la première.

Les différents réactifs utilisés sont de préférence en excès molaire par rapport au composé de formule II.

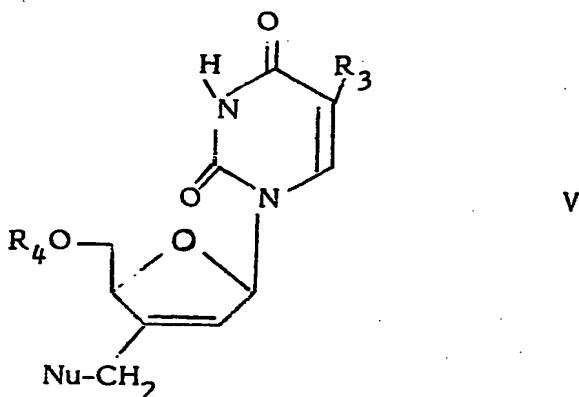
15 A la fin de cette première étape, on obtient donc le composé de formule IV qui peut être, soit séparé du milieu réactionnel, ou au contraire directement traité dans celui-ci.

La réaction d'ouverture est effectuée grâce à un excès du radical nucléophile choisi dans un solvant aprotique polaire, pour conduire à un composé de formule V,

20

25

30



Il est possible, dans certains cas de diminuer l'excès de réactif en faisant la réaction en présence d'un acide de LEWIS ou d'un autre sel de lithium.

Le solvant utilisé est, en général, un solvant aprotique polaire compatible avec la réaction.

Cette réaction sera ainsi effectuée par exemple dans le DMF à chaud afin de favoriser la solubilisation, par exemple à des températures de l'ordre de 100°C jusqu'à la température de reflux, qui devront rester compatibles avec la stabilité des produits mis en jeu.

Ce composé de formule V conduit ensuite par simple déprotection de sa position 5' au composé selon l'invention de formule I', dans laquelle la liaison A-B représente une liaison éthylénique, R₂ un atome d'hydrogène et R₁ un radical CH₂-Nu.

Certains des composés de formule I' selon l'invention ont ainsi révélé une activité pharmacologique avantageuse vis-à-vis des cellules MT2 en culture infectée par le virus HIV.

La présente invention se rapporte en outre aux composés des formules II, III, IV et V à titre d'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule I'.

Enfin, elle concerne également l'utilisation à titre de médicaments des composés selon l'invention.

Les composés sont ainsi tout particulièrement intéressants pour leur activité anti-virale, anti-tumorale et/ou immuno-stimulante, et notamment pour leur activité vis-à-vis des rétrovirus, dont le HIV-1.

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples ci-après.

25 EXEMPLE 1

1,2-O-Isopropylidène-5-O-(4-méthoxyphényl)- α -D-xylofuranose : 2

Sous argon, à température ambiante, à une solution de 4 g (21 mmol) 1 et de 7.16 g de triphénylphosphine (27.3 mmol, 1.3 éq.) dans le T.H.F. soigneusement distillé, on ajoute en 30 minutes une solution de 4.75 g (27.3 mmol, 1.3 éq.) de DEAD et 7.8 g (63 mmol, 3 éq.) de 4-méthoxyphénol en solution dans 5 ml de T.H.F. La réaction est finie au bout de 2h. Après évaporation et chromatographie sur colonne (éluant : 3 éther - 1 éther de pétrole), on obtient 3.39 g (78%) d'un solide blanc.

T_f = 114-116°C, $[\alpha]_D^{22} = -7,2^\circ$ (C 1, CHCl₃)
 Analyse (C₁₅H₂₀O₆·3H₂O)

Calculé : C 51.40 H 7.40
 Trouvé : C 51.06 H 7.40

EXEMPLE 2

1,2-O-Isopropylidène-5-O-(4-méthoxyphényl)- α -D-érythro-pentofuranose-3-ulose : 3

A 0°C, sous argon, on introduit successivement 1.23 g (4.15 mmol) de composé 2, 2.6 g de tamis moléculaire 3A°, 2.53 g de pyridinium dichromate (10.6 mmol, 1.6 eq.) et 30 ml de CH₂Cl₂ distillé. On ajoute gouttes à gouttes à cette suspension 0.425 ml (7.4 mmol, 1.8 éq.) d'acide acétique.

Après avoir laissé remonter la température une heure, on ajoute 15 ml d'éther, 1 g de cérite et 1 g de sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, on obtient 1.2 g (99%) d'un sirop jaune très hygroscopique (un échantillon analytique est obtenu après recristallisation dans le mélange (éther de pétrole - éther)).

T_f = 102 - 105°C, $[\alpha]_D^{22} = 72.7^\circ$ (C 1, CHCl₃), IR et ¹H-RMN en accord avec la structure, une tache en ccm.

Analyse (C₁₅H₁₈O₆·0,5 H₂O)

Calculé : C 59.40 H 6.27
 Trouvé : C 59.61 H 6.20

EXEMPLE 3

3-Déoxy-1,2-O-isopropylidène-5-O-(4-méthoxyphényl)-3-méthylidène- α -D-érythro-pentofuranose : 4.

Sous argon, à -60°C, on introduit dans un ballon muni d'un septum 5 ml de T.H.F. distillé et 2.6 g (6.44 mmol) d'iodure de méthyltriphenylphosphonium 2.9 ml (4.08 mmol, 1 éq.) d'une solution 1.4 M de s-Butyllithium sont ajoutés à la seringue. On laisse remonter la température à -30°C, et on ajoute une solution de 1.2 g (4.08 mmol) de composé 3.

Après une heure, on porte l'ensemble à 0°C et on ajoute 15 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . La solution est extraite à l'éther et purifiée sur colonne de silice (éluant : 1 éther - 19 éther de pétrole) pour mener à 758 mg (64%) de 4.

5 $\text{Tf} = 65-67^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} = 118.5^\circ$ (C 1, CHCl_3),

10 Analyse ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

Calculé: C 65.76 H 6.89

Trouvé: C 65.53 H 6.77

IR et ^1H -RMN en accord avec la structure.

10

EXEMPLE 4

1,2-Di-0-acétyl-3-déoxy-3-méthylidène-5-(4-méthoxyphényl)-D-érythro-pentofuranose : 5.

15 A 0°C, 340 mg (1.16 mmol) de composé 4 sont mis en suspension dans 15 ml d'un mélange $1\text{H}_2\text{O}-1\text{AcOH}$, auquel on ajoute 2.5 g de résine amberlite IRN 77. On laisse remonter la température et après 12 heures on filtre la solution puis on évapore. Le composé obtenu est dissout dans 8 ml de pyridine et à 0°C on ajoute 1.5 ml d'anhydride acétique. Après 12 heures 20 il ne reste plus de produit de départ. La solution est évaporée, co-évaporée deux fois avec du toluène (2 x 6 ml) puis extraite au chloroforme en présence d'eau (20 ml/10 ml). La phase aqueuse est extraite au CHCl_3 (2 x 15 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, évaporée et chromatographiée sur colonne (éluant : 3 éther-1 éther de pétrole) pour donner 306 mg (78%) d'un sirop incolore.

25 Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$)

Calculé: C 57.57 H 6.21

Trouvé: C 57.40 H 6.23

30

EXEMPLE 5

2'-0-Acétyl-3'-déoxy-3'-méthylidène-5'-0-(4-méthoxyphényl)- β -D-5-méthyl-uridine : 6a

Sous argon, on introduit successivement 685 mg (2.04 mmol) de 5, 259 mg (2.04 mmol, 1 éq.) de thymine et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. On met à agiter 10 minutes, et on introduit 214 μ l (1.63 mmol, 0.8 éq.) d'hexaméthyldisilazane et 454 μ l (2.45 mmol, 1.2 éq.) de triméthylsilyltri-fluorométhane. Le tout est porté à 60°C pendant 2 heures. La réaction est arrêtée avec 2 ml d'eau puis 4 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. Le tout est extrait au chlorure de méthylène (2 x 20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée et chromatographiée pour obtenir 384 mg (47%) de 6a sous forme de sirop blanc.
 $[\alpha]_D^{22} = 10.1^\circ$ (C 1, CHCl₃). Ses spectres IR et ¹H-RMN sont en accord avec la structure.

Analysé ($C_{26}H_{34}O_2$) H-RMN sont en accord avec

Calculé: $C_{20}H_{21}O_7 \cdot 1H_2O$

Calcule: C 57.14 H 5.75

Trouvé: C 57.57 H 5.75 N 6.66

C 57.57 H 5.58 N 6.58

EXAMPLE 6

2-0-Acetyl-3'-deoxy-5'-O-(4-methoxyphenyl)-3'-methylidene- β -D-uridine: 6b.

Dans un ballon de 25 ml, équipé d'un septum et d'une arrivée d'argon, 180 mg (0.535 mmol) de 1,2-di-0-acétyl-3-déoxy-5-O-(4-méthoxy-phényl)-3-méthylidène- et -D-érythro-pentofuranose 5 et 60 mg (0.535 mmol) d'uracile sont mis en solution dans le 1,2-dichloroéthane sec. A la solution résultante, on ajoute goutte à goutte et successivement 56 µl (0.428 mmol) de chlorotriméthylsilane, 92 µl (0.428 mmol) d'hexaméthyl-disilazane et 119 µl (0.642 mmol) de triméthylsilyltrifluorométhylsulfonate. Le mélange est chauffé à 60°C pendant deux heures. La c.c.m. montre que le composé de départ a totalement disparu.

30 Le produit de la réaction est d'une pureté qui permet l'utilisation pour l'étape suivante sans purification.

EXEMPLE 7

2'-Azido-2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydro-5'-0-(4-méthoxyphényl)-3'-méthylidène- β -D-5-méthyluridine : 7a.

Sous argon et en agitant doucement, ou dissout à température ambiante, 13 mg (57.9 μ mol) de palladium diacétate dans 3 ml de T.H.F. distillé. On ajoute 15 mg (57.2 μ mol) de triphénylphosphine puis on laisse agiter à température ambiante pendant 10 mn. Si éventuellement il y a formation d'un précipité, on le dissout en ajoutant le minimum de solvant, (0.5 ml) par exemple. On ajoute une solution de 23 mg (57.9 μ mol) de composé 6a dans 3 ml de T.H.F. distillé. On ajoute ensuite 11 mg (173,7 μ mol) d'azoture de sodium en solution dans 1 ml de T.H.F. + deux à trois gouttes d'eau distillée. La réaction est abandonnée 12 heures à la température ordinaire avec un faible courant d'argon. La c.c.m. (éluant D: AcOEt 2-éther de pétrole 1) montre que le composé de départ a totalement réagi, que le produit formé est moins polaire que le composé de départ et qu'il y a formation de deux sous-produits de la réaction (plus polaires par rapport au composé de départ). Le solvant est évaporé à sec puis le résidu est versé dans 6 ml d'eau en agitant vigoureusement. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (3 x 5 ml).

Après séchage et évaporation du solvant, le produit de la réaction est suffisamment pur pour l'étape suivante. Tous les sous-produits de la réaction restent dans la phase aqueuse.

On obtient ainsi 22 mg (Rdt = 100%) de produit homogène en c.c.m. (éluant D). Le spectre I.R. montre l'existence, entre autres, d'une bande très intense à 2100 cm^{-1} caractéristique de N_3 .
 $[\alpha]_D = 25.8^\circ$ (C 1.8, CHCl_3).

EXAMPLE 8

3'-Déoxy-3'-méthylidène-5'-0-(4-méthoxyphényl)- β -D-5-méthyluridine : 9a.

A température ambiante on met à agiter 370 mg de 6a et 35 mg de KCN (0.54 mmol, 0,6 éq.) dans 5 ml de méthanol. Après 12 heures d'agitation, on neutralise avec 0,9 de résine amberlite IRN 77, on filtre et on évapore pour obtenir 330 mg (99%) d'un solide blanc 9a.

$T_f = 155 - 156^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ$ (C 0.52, MeOH), une seule tache en c.c.m.,
 Analyse (C₁₈H₂₀O₆N₂)
 Calculé: C 59.99 H 5.59 N 7.77
 Trouvé: C 59.41 H 5.63 N 7.41.

EXEMPLE 9

10 2'-Azido-2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydro-3'-méthylidène-β-D-5-méthyluridine :
 8a.

15 25 mg (65 μmol) de composé 7a sont dissous à 0°C dans 2 ml d'un solvant mixte (CH₃CN/H₂O 4:1). On agite quelques minutes puis on ajoute 71 mg (130 μmol) de Cérium ammonium nitrate. La c.c.m. (éluant A) montre qu'au bout de 2 minutes il reste encore du produit de départ. La réaction est abandonnée 2 heures à température ambiante. Le composé de départ a ainsi totalement disparu.

20 On verse dans le mélange réactionnel 2 ml d'une solution saturée de NaCl, 4 ml de chloroforme, puis on laisse agiter 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (3x5 ml). La c.c.m. (éluant B) montre que le produit de la réaction est plus polaire que le composé de départ.

25 Après évaporation du solvant, le brut est purifié par c.c.m. préparative (éluant B). On obtient un composé homogène en c.c.m. (éluant A ou B), 5 mg (Rdt = 28%).

EXEMPLE 10

30 3'-Déoxy-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-méthylidène-β-D-uridine : 9b.

790 mg (2.034 mmol) du produit brut 6b, obtenu par couplage, sont dissous dans 15 ml de méthanol sec sous argon. On ajoute 91 mg (1.22 mmol) de KCN et on laisse agiter à température ambiante. Après 12 heures de réaction, le réactif de départ est totalement désacétylé. La c.c.m. (éluant A) montre la formation du produit de la réaction, plus polaire que celui de départ, et d'autres sous-produits très peu polaires.

Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec, pour conduire à une gomme blanche. Cette dernière est agitée pendant 10 minutes avec un mélange de 5 ml de toluène et de 15 ml d'eau. Les deux phases sont séparées, puis la phase organique est extraite avec de l'eau (2 x 10 ml). La phase aqueuse est neutralisée avec la résine amberlite (IRN 77 H⁺, 280 mg), filtrée, évaporée et co-évaporée avec du toluène (2 x 4 ml) pour conduire à un solide blanc 9b 445 mg (Rdt : 63%).

Le produit obtenu est homogène en c.c.m. Son spectre ¹H-RMN est en accord avec sa structure.

10

EXAMPLE 11

3'-Déoxy-2',3'-didéhydro-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-C-phénoxycarbonylthiométhyl-β-D-thymidine : 10a.

15

Sous agitation à température ambiante, on introduit successivement 200 mg (0.55 mmol) de 9a, 139 mg (1.14 mmol, 2.07 éq.) de DMAP et 287.5 mg (1.67 mmol, 3 éq.) de phénylchlorothionocarbonate dans 5 ml de pyridine.

20

Après 2 heures on évapore, on co-évapore avec du toluène et on extrait trois fois à l'eau/acétate d'éthyle (20 ml/3 x 20 ml) le milieu réactionnel. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée et chromatographiée sur plaques (éluant : AcOEt) pour donner 133 mg (49%) de composé solide 10a.

25

T_f = 139 - 142°C, $[\alpha]_D^{22} = -65,64^\circ$ (C 1, CHCl₃), une tache en c.c.m., ses spectres IR et ¹H-RMN sont en accord avec sa structure.

Analyse (C₂₅H₂₄O₇N₂S, 1H₂O).

Calculé: C 58.36 H 5.09 N 5.44

Trouvé: C 58.96 H 4.91 N 5.24.

30

EXAMPLE 12

3'-Déoxy-2',3'-Didéhydro-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-C-phénoxy-carbonylthiométhyl-β-D-uridine : 10b

5 70 mg (0.2 mmol) de 9b et 50 mg (0.41 mmol) de DMAP dans 2 ml de pyridine sont agités sous argon et à température ambiante pendant 5 minutes. On ajoute goutte à goutte du phénylchlorothionocarbonate 101 µl (0.6 mmol). Après 12 heures d'agitation à cette température, la réaction est terminée.

La c.c.m. (éluant B) montre la formation du produit 6, moins polaire que le composé de départ et d'autres sous-produits de la réaction.

10 Après évaporation à sec du solvant, on obtient un solide marron brut 190 mg (Rdt 100%). Ce brut est utilisé sans purification pour la synthèse de 11b.

EXEMPLE 13

15 3'-Déoxy-2',3'-didéhydro-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-C-méthyl- β -D-thymidine : 11a

20 Sous argon, on met à reflux 80 mg (0.16 mmol) de composé 10a avec 6 mg (0.037 mmol, 0.23 éq.) d'A.I.B.N. dans 6 ml de toluène. On ajoute ensuite 140 mg (0.48 mmol, 3 éq.) d'hydrure de tributylétain.

Après 2 heures, on évapore le solvant et on purifie sur plaques préparatives (éluant : 1 éther - 1 AcOEt) pour obtenir 41 mg (75%) de solide blanc 11a.

25 $T_f = 138-141^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{22} = -59.4^\circ$ (C 0.7, CHCl_3),
Analyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$)

Calculé: C 53.07 H 6.68 N 6.88

Trouvé: C 53.50 H 7.03 N 6.90

Le spectre ^1H -RMN du produit 11a est en accord avec sa structure.

EXEMPLE 14

30

2',3'-Didéoxy-2',3'-didéhydro-3'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-C-méthyl- β -D-uridine : 11b

Sous argon, 125 mg (0.26 mmol) de 10b brut et 10 mg (0.052 mmol) d'azobis-isobutyronitrile sont dissous dans 6 ml de toluène distillé et dégazé. On augmente progressivement la température tout en ajoutant 346 µl (0.78 mmol) d'hydrure de tributylétain fraîchement préparé. La réaction 5 est finie après 12 heures à reflux. La c.c.m (éluant C : AcOEt 1, Et₂O 1) indique que le composé de départ a totalement disparu et que le produit de la réaction est un peu plus polaire que le composé de départ. L'isolement du produit de la réaction se fait par évaporation à sec du toluène et le sirop transparent résultant est purifié par c.c.m préparative (éluant C). On 10 obtient un sirop transparent : 22 mg (Rdt = 22 %) que l'on laisse sécher dans le déssicateur puis que l'on cristallise dans l'éther.

T_f = 117 - 119°C

Son spectre ¹H-RMN est en accord avec la structure.

15 EXEMPLE 15

3'-Déoxy-2',3'-didéhydro-3'-méthyl-β-D-thymidine : 12a

A 0°C, sous agitation, à une solution de 16 mg (0.046 mmol) de 11a 20 dans 1 ml de solvants mixtes 4CH₃CN - 1H₂O on ajoute 51 mg de CAN (0.092 mmol, 2éq). La réaction est terminée en 3mn. On extrait avec du chloroforme - NaCl saturée (3x4 ml - 4 ml) puis on lave à l'eau la phase organique. Après séchage, filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur plaque (éluant 1 MeOH-9 CHCl₃) pour obtenir 6mg (55 %) de 25 12a.

T_f = 206 - 209°C, une tache en c.c.m.

Les analyses I.R. et ¹H-RMN sont conformes à la structure.

EXEMPLE 16

30

2',3'-Didéoxy-2'-3'-didéhydro-3'-C-méthyl-β-D-uridine : 12b

On dissout à 0°C, 15 mg (0.045 mmol) de composé 11b dans 1.5 ml de solvant mixte CH₃CN/H₂O (4 ml/1ml). On ajoute doucement 50.7 mg (0.09 mmol) de cérium ammonium nitrate. La c.c.m (éluant A), 2 minutes après, indique que la déprotection en position 5' est complètement terminée. Le produit de la réaction est isolé en versant le mélange dans 2

5 ml de CHCl_3 et 4 ml d'une solution saturée de NaCl puis en laissant agiter environ 15 minutes. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (2x3ml), séchée et évaporée. Le sirop blanc résultant est purifié pour donner 2 mg ($\text{R}_d = 20\%$) de produit de réaction 12b.

EXEMPLE 17

10 **2,2'-Anhydro-3'-déoxy-3'-méthylidène-5'-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl- β -D-uridine :** 13a

Sous argon, le composé 9a, 328 mg (0.91 mmol), préalablement séché dans un dessicteur à potasse est dissout dans 5 ml de DMF anhydre. On ajoute PPh_3 (355 mg, 1,36 mmol) et on continue à agiter sous argon jusqu'à dissolution totale de ce dernier. On ajoute ensuite goutte à goutte à la seringue 218 μl (1.36 mmol) de DEAD. On laisse agiter à la température ambiante en suivant l'évolution par c.c.m (éluant A : AcOEt 20, MeOH 1). La réaction est finie au bout de 2 heures.

15 20 Le mélange réactionnel est versé dans (10 ml) d'éther sous agitation donnant ainsi un précipité blanc qu'on filtre et on lave à l'éther. Le filtrat est évaporé puis reprécipité à l'éther.

25 Si la précipitation à l'éther ne peut être obtenue au bout d' 1 heure d'agitation, on évapore l'éther et on concentre de moitié le DMF. La précipitation est alors facilitée. Le produit 13a est obtenu avec un rendement de 91%. C'est un précipité blanc.

$\text{Tf } 222-223^\circ\text{C}$; 1 tache en c.c.m. (éluant A); $[\alpha]_D = -182.2^\circ\text{C}$ (C 1.08, MeOH)

Calculé: C 61.53 H 5.45 N 7.97

Trouvé: C 62.20 H 5.73 N 7.41

30 **EXEMPLE 18**

2-2'-Anhydro-3'-déoxy-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3-méthylidène- β -D-uridine : 13b.

400 mg (1.15 mmol) de 9b sont mis en solution dans 11 ml de DMF anhydre. On laisse agiter à température ordinaire et sous argon 10 mn. On ajoute ensuite 454 mg (1.725 mmol) de PPh_3 puis après dissolution complète on ajoute goutte à goutte 166 μl (1.725 mmol) de DEAD et on laisse agiter à température ambiante.

La c.c.m. (éluant A) montre la présence des produits de la réaction très polaires et d'autres sous-produits (très peu polaires).

L'isolement du produit de la réaction se fait très facilement en versant le mélange réactionnel dans 12 ml d'éther, sous agitation. Le 10 précipité blanc est essoré puis lavé avec 4 ml d' Et_2O . On obtient 356 mg de produit (Rdt = 94%).

T_f = 211-216°C et le spectre ^1H -RMN est en accord avec sa structure.

EXAMPLE 19

15

2',3'-didéhydro-3'-déoxy-5'-(4-méthoxyphényl)-3'-azido-méthyl- β -D-thymidine: 14a.

30 mg (87.6 μmol) de 13a sont traités par 13 mg (0.263 mmol) de NaN_3 dans 315 μl de DMF à reflux.

Lorsque la réaction est terminée (2 heures), le mélange résultant est versé dans 5 ml d'eau + 4 ml de CHCl_3 puis agité pendant 10 minutes.

Le produit est extrait au chloroforme (3 x 4 ml). Après lavage à l'eau, séchage et évaporation du solvant, on obtient 31 mg (Rdt = 94%) d'un solide blanc 14a.

Le produit est homogène en c.c.m. et son spectre est en accord avec la structure proposée.

Analyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$).

Calculé: C 54.81 H 5.11 N 17.75
30 Trouvé: C 55.28 H 5.27 N 16.88

EXAMPLE 20

2',3'-Didéhydro-2',3'-déoxy-5'-O-(4-méthoxyphényl)-3'-azidométhyl- β -D-uridine : 14b.

100 mg (0.3 mmol) de 13b sont traités par 45 mg (0.9 mmol) de LiN₃ (3 équivalents) dans 1 ml de DMF à reflux. Au bout de deux minutes, la réaction a nettement évolué.

5 La c.c.m. (éluant A) montre qu'au bout de 1 h 30, le composé de départ a totalement disparu et que le produit de la réaction est peu polaire par rapport au composé de départ. Le mélange réactionnel est versé dans 12 ml d'eau et 10 ml de CHCl₃ puis agité pendant 15 minutes. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (3 x 5 ml).

10 Après séchage et évaporation du solvant, le sirop verdâtre est abandonné une nuit dans un dessicteur à potasse sous vide. On obtient une mousse, 96 mg (Rdt = 96%).

15 Le spectre I.R. montre l'existence, entre autres, d'une forte bande N₃ à 2 100 cm⁻¹.

15 EXEMPLE 21

2',3'-Didéoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl-β-D-uridine : 15b.

20 On dissout à 0°C 60 mg (0.16 mmol) du composé 14b brut dans 2 ml de solvant mixte CH₃CN/H₂O (4 ml/1 ml). On ajoute doucement 181 mg (0.33 mmol) de cérium d'ammonium nitrate.

On laisse agiter en augmentant progressivement la température jusqu'à la température ordinaire.

25 La c.c.m. (éluant A), 30 minutes après, montre que le composé de départ a totalement disparu.

30 L'isolement du produit de la réaction se fait en versant le mélange dans 12 ml de CHCl₃ et 15 ml d'une solution saturée de NaCl puis en laissant agiter environ 15 minutes. La phase aqueuse est extraite avec du choroforme (2 x 10 ml). Après séchage et évaporation de la phase CHCl₃, le produit brut est purifié par c.c.m. préparative (éluant A). On obtient 8 mg (Rdt = 19%) de produit pur 15b.

L'IR du produit montre l'existence d'une forte bande OH à 3320 cm⁻¹, d'une intense bande N₃ à 2100 cm⁻¹, et d'une bande large entre 1660 et 1770 cm⁻¹ qui est la bande C=O de la base.

EXAMPLE 22

2',3'-Didéoxy-2',3'-didéhydro-5-O-(4-méthoxyphénol)-2'-fluoro-3'-méthylidène- β -D-5-méthyluridine : 16a.

5

Sous argon, 30 mg (83 mmol) de composé 9a sont dissous dans 1 ml de dichlorométhane distillé. On ajoute successivement 21 mg (166 μ mol) de DMAP et puis gouttes à gouttes 22 μ l (166 μ mol) de diéthylaminosulfur-trifluorure. On laisse agiter doucement à température ordinaire 12 heures.

10

La c.c.m. (éluant B) montre que le composé de départ a disparu en entier. Le produit de réaction est plus polaire que le composé de départ. L'isolement du produit se fait par extraction au chloroforme (3 x 5 ml) et 6 ml H_2O .

15

EXAMPLE 23

3'-Déoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl- β -D-thymidine : 15a.

20

On dissout à 0°C 18 mg (0.046 mmol) de 14a dans 1,2 ml de solvant mixte CH_3CN/H_2O (2 équivalents). La réaction est finie au bout de 5 minutes. On verse dans le mélange réactionnel 4 ml de $CHCl_3$ et 3 ml d'une solution saturée de NaCl puis on laisse agiter environ 15 minutes.

25

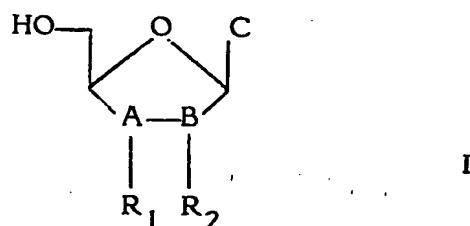
La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (2 x 4 ml). Après séchage et évaporation du solvant, on obtient un sirop qu'on purifie par c.c.m. (éluant A) préparative; 6 mg (Rdt = 46%). C'est un solide blanc. La 1H -RMN est conforme avec la structure.

T_f = 201-205°C.

REVENDICATIONS

5 1. Composé chimique et ses stéréoisomères, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale I.

10



dans laquelle :

- C représente une base purique ou pyrimidique éventuellement modifiée,
 - la liaison A-B représente une liaison éthylénique, R₂ un atome d'hydrogène, et R₁ un radical CH₂-Nu,

15

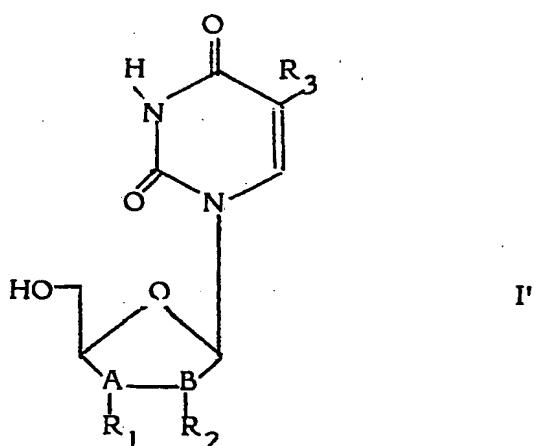
ou

- la liaison A-B représente une liaison hydrocarbonée saturée, R₂ un radical nucléophile Nu, et R₁ le radical méthylidène,
 avec Nu étant choisi de préférence parmi N₃, NH-CHO, CN, SCN et les halogènes.

20

2. Composé chimique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule générale I'

25



30

20 dans laquelle :

- la liaison A-B et R₁ et R₂ ont les définitions citées dans la revendication 1 et,
- 5 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy inférieur ou hydroxyalcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, par exemple des radicaux méthyle ou éthyle.

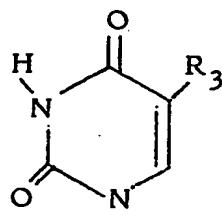
3. Composé chimique selon la revendication 2, caractérisé en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

10 4. Composé chimique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il s'agit de :

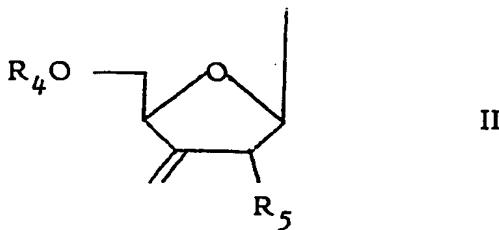
- 2'-Azido-2',3'-didéoxy-3'-méthylidène-β-D-5-méthyluridine,
- 2'-Azido-2',3'-didéoxy-3'-méthylidène-β-D-uridine,
- 2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl-β-D-uridine,
- 3'-déoxy-2',3'-didéhydro-3'-azidométhyl-β-D-thymidine.

15 5. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il implique à titre d'intermédiaire réactionnel un composé de formule II,

20



25



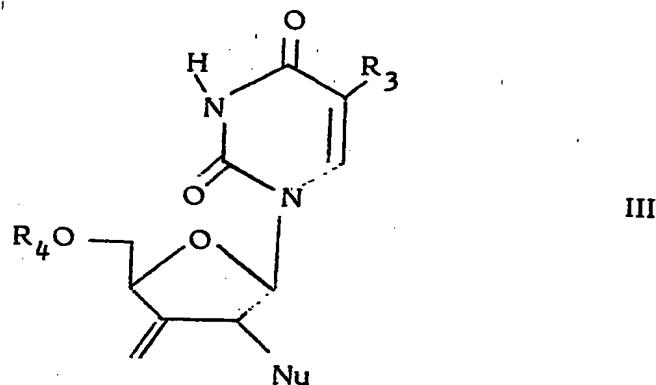
30

dans laquelle :

- R₃ a la définition précitée
- R₄ représente un radical aryle et de préférence un groupement phényle ou naphtyle, mono- ou poly-substitué par un groupement alkoxy en C₁₋₄, alkylecarboxyle en C₁₋₄ et/ou un halogène et,

-R₅ représente un ester en C₁₋₇ et de préférence un groupement acétate ou benzoate .

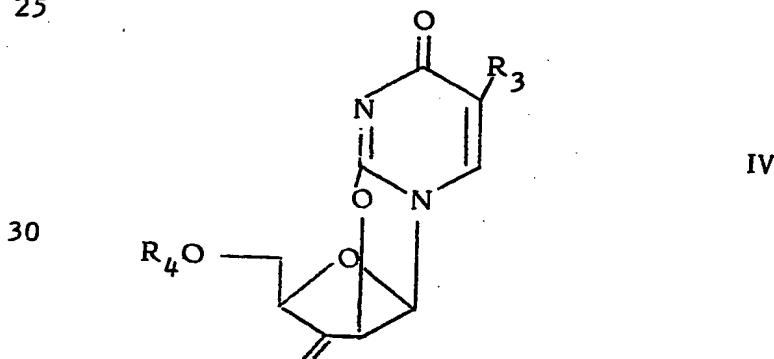
6. Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II avec un groupement nucléophile Nu, tel que défini en revendication 1, en présence d'un catalyseur métallique, dans un solvant compatible avec les conditions de réaction pour former un composé de formule III,



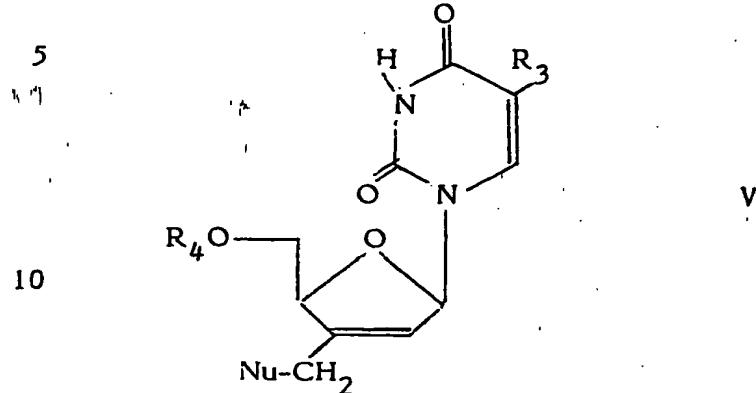
qui par déprotection de la position 5' conduit à un composé de formule I' dans laquelle la liaison A-B représente une liaison hydrocarbonée saturée, R₁ le radical méthylidène et R₂ un radical nucléophile Nu.

20 7. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que le catalyseur métallique est un sel de palladium ou un complexe du palladium métal.

25 8. Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que le composé de formule II est transformé en un composé de formule IV,



qui est ouvert en présence d'un radical nucléophile Nu dans un solvant compatible avec les conditions de réaction pour préparer un composé de formule V,



qui par déprotection de la position 5' conduit à un composé de formule I' dans laquelle la liaison A-B représente une liaison éthylénique, R₂ un atome d'hydrogène, et R₁ un radical CH₂-Nu.

9. A titre d'intermédiaire de synthèse des composés de formule I' selon la revendication 2, les composés de formules II, III, IV ou V.

10. Utilisation à titre de médicament de l'un des composés selon la revendication 1, 2, 3 ou 4.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9006251
FA 442990

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 348 170 (MOSES NAM FONG LEE) * Résumé * ---	1
A	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 64, no. 2, 18 mars 1981, pages 425-429, Schweizerische Chemische Gesellschaft; J.M.J. TRONCHET et al.: "42. Un nouvel exemple de nucléoside à sucre ramifié insaturé: la désoxy-3'-méthylidène-3'-adénosine" * En entier *	1
A	TETRAHEDRON, vol. 45, no. 3, 1989, pages 855-862, Pergamon Press plc, GB; J.-C. WU et al.: "New synthesis of 2',3'-dideoxy-3'-C-cyano-2'-substituted thymidines by Michael addition reactions" * Page 855, ligne 1 - page 858, ligne 3	1
A	TETRAHEDRON, vol. 44, no. 15, 1988, pages 4895-4903, Pergamon Press plc, GB; A. CALVO-MATEO et al.: "Synthesis of 3'-C-cyano-3'-deoxy-pentofuranosylthymine nucleosides" * En entier *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CLS)
		C 07 H 19/00 A 61 K 31/00 C 07 D 405/00 C 07 D 473/00
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
06-02-1991		SCOTT J.R.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		